

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 363 793**  
**A1**

(12)

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89118359.2

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 311/16 , A61K 31/37

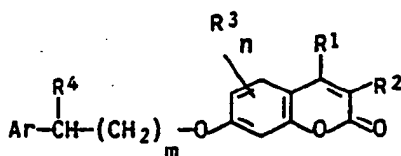
(22) Anmeldetag: 04.10.89

(30) Priorität: 13.10.88 DE 3834861

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.04.90 Patentblatt 90/16(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL(71) Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**  
**Carl-Bosch-Strasse 38**  
**D-6700 Ludwigshafen(DE)**(72) Erfinder: **Rendenbach-Müller, Beatrice, Dr.**  
**Kapellenstrasse 8**  
**D-6701 Waldsee(DE)**  
Erfinder: **Weifenbach, Harald, Dr.**  
**Londoner Ring 71**  
**D-6700 Ludwigshafen(DE)**  
Erfinder: **Teschendorf, Hans-Jürgen, Dr.**  
**Georg-Nuss-Strasse 5**  
**D-6724 Dudenhofen(DE)**

(54) Arylalkoxycumarine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende therapeutische Mittel.

(57) Arylalkoxycumarine der allgemeinen Formel I



I,

in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Halogen oder beide gemeinsam eine Alkylenbrücke mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen und  
R<sup>3</sup> Niederalkyl oder Halogen;  
n eine ganze Zahl von 0 bis 3;  
m eine ganze Zahl von 0 bis 4;  
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl;  
Ar einen ein- bis dreifach durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder einfach durch Nitro, Cyano oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder einen Naphthylring bedeuten, mit der Maßgabe, daß m nicht gleich 0 ist, wenn Ar einen unsubstituierten Phenylrest darstellt, Verfahren zu ihrer Herstellung und daraus hergestellte Heilmittel.

EP 0 363 793 A1

## Arylalkoxycumarine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende therapeutische Mittel

Gegenstand der Erfindung sind neue Arylalkoxycumarine der allgemeinen Formel I, die wertvolle therapeutische, insbesondere zur Behandlung zentralnervöser Erkrankungen geeignete Eigenschaften aufweisen, sowie Methoden zu ihrer Herstellung.

Herstellung und gewisse (mikrobizide und UV-absorbierende, jedoch nicht pharmakologische) Eigenschaften von 7-Benzoxycumarin und seinen in 3- oder 4-Stellung methylierten oder phenylierten Derivaten sind z.B. aus folgenden Literaturstellen bekannt:

J. Chem. Soc., Chem. Commun. (16), 1264-6 (CA 106:119499s);

Nippon Kagaku Kaishi (1), 96-9 (CA 82:149030k);

Phytochemistry 10 (12), 2965-70;

Experientia 26 (11), 1281-3;

J. Chem. Ecol. 13 (4), 917-24;

Chem. Pharm. Bull. 28 (12), 3662-4;

Indian J. Chem., Sect. B, 25B (12), 1253-4;

J. Indian Chem. Soc., 63 (4), 442-3;

Indian J. Chem., Sect. B, 25B (8), 862-5;

Curr. Sci. 53 (7), 369-71;

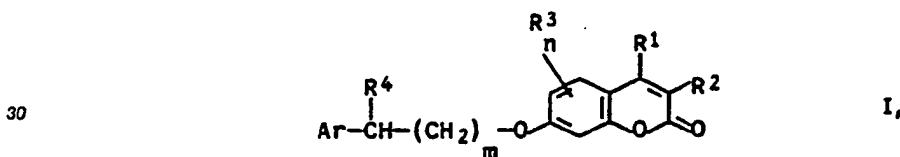
US 3 712 947; US 3 625 976; US 3 351 482.

Ferner ist für 7-Pentafluorphenylmethoxy-4-methylcumarin aus J. Agric. Food Chem. 34 (2), 185-8 eine fungizide Aktivität bekannt.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Therapeutika zur Behandlung zentral nervöser Erkrankungen zu entwickeln.

Die Lösung dieser Aufgabe besteht in den Alkoxycumarinen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, in dem Verfahren zu deren Herstellung nach Anspruch 2 und den therapeutischen Mitteln nach den Ansprüchen 3 und 4.

In der allgemeinen Formel I



bedeuten R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, Niederalkyl, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> eine gemeinsame Kette von 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bilden können, Phenyl oder Halogen;

R<sup>3</sup> Niederalkyl, Halogen;

n eine ganze Zahl von 0 bis 3;

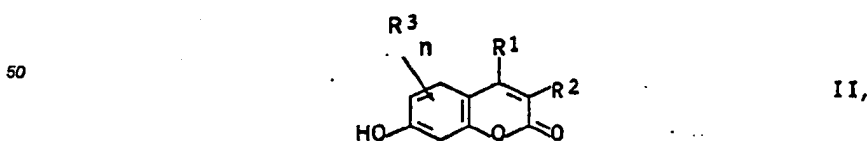
m eine ganze Zahl von 0 bis 4;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl;

Ar einen ein- bis dreifach durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder einfach durch Nitro, Cyano oder Trifluormethyl oder eine Kombination dieser Substituenten substituierten Phenyl- oder einen Naphthylring, mit der Maßgabe, daß m ≠ 0, wenn Ar = unsubstituierter Phenyl.

Unter "Niederalkyl" ist hier C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Alkyl zu verstehen, unter "Halogen" Fluor, Brom und vor allem Chlor.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich beispielsweise herstellen, indem man ein Hydroxycumarin der Formel II

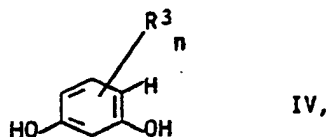


in der R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, in an sich bekannter Weise mit einer Verbindung der Formel III

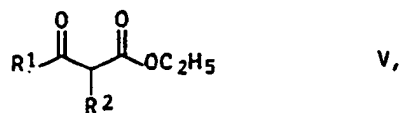


in der R<sup>4</sup>, m und Aryl wie eingangs definiert sind und Y für eine nucleofuge Abgangsgruppe wie Chlor, Brom oder R<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>O steht, umgesetzt. R<sup>6</sup> bedeutet hierin Niederalkyl oder gegebenenfalls durch Niederalkyl oder Halogen substituiertes Phenyl. Die Umsetzung kann, wie beispielsweise in Houben-Weyl, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1965, Bd. 6/3, S. 54 ff. beschrieben, durch Erhitzen der beiden Komponenten, vorzugsweise in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Aceton, einem niederen Alkohol, Dimethylformamid oder Wasser, auf Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels gewünschtenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen Natriumiodid durchgeführt werden. Die freiwerdende Säure wird im allgemeinen durch Zusatz von Basen wie Alkali- oder Erdalkalihydroxiden oder -carbonaten oder Aminen wie Pyridin oder Triethylamin abgefangen. Anstelle der Hydroxycumarine der Formel II können deren Alkalimetallsalze mit den Verbindungen der Formel III, vorzugsweise unter wasserfreien Bedingungen in aprotischen Lösungsmitteln wie Ether, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethoxyethan oder Dimethylsulfoxid, umgesetzt werden. Als Basen können in diesen Fällen Alkalimetallhydride oder -Alkoholate eingesetzt werden. Die Isolierung und Reinigung der Produkte erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisieren aus einem Lösungsmittel, durch Extraktion oder durch Säulenchromatographie.

Die Hydroxycumarine der allgemeinen Formel II können nach bekannten Methoden, wie sie zum Beispiel in Elderfield R.C., Heterocyclic Compounds, John Wiley-Verlag, New York 1951, Bd. 2, S. 174 f. beschrieben sind, hergestellt werden, beispielsweise durch Kondensation von Dihydroxybenzolen der Formel IV



in der R<sup>3</sup> und n die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit  $\beta$ -Ketocarbonsäuren der Formel V



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen, in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie Schwefelsäure, Phosphorpentoxid oder Aluminiumchlorid.

Die Arylverbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannt und zum größten Teil kommerziell erhältlich.

Die Verbindungen der Formel I haben Monoaminoxidase(MAO)-inhibierende Aktivität. Aufgrund dieser Aktivität können die Verbindungen der Formel I zur Behandlung von zentralnervösen - insbesondere von neurodegenerativen - Erkrankungen und Parkinsonismus verwendet werden.

Die MAO hemmende Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen kann unter Verwendung von Standardmethoden bestimmt werden. So erfolgte die Bestimmung der Monoaminoxidasen A und B in verdünntem Rattenhirnhomogenat, dem 1. unterschiedliche Konzentrationen der zu prüfenden Testsubstanzen und 2. <sup>14</sup>C-Phenylethylamin bzw. <sup>14</sup>C-Tryptamin in einer Konzentration von 0,4  $\mu\text{mol/l}$  zugesetzt wurden. Dieser Ansatz wurde 20 min. bei 37°C inkubiert. Die Reaktion wurde dann durch 0,1 normale HCl gestoppt und die Reaktionsprodukte nach Extraktion im Toluol-Szintillator (PPO + POPOP in Toluol) bestimmt. Der Blindwert wurde in analogen Ansätzen mit einer Inkubationszeit von t = 0 min bestimmt.

Aus den bei den verschiedenen Inhibitor-Konzentrationen gegen die Kontrolle ermittelten Hemmwerten

wurde durch lineare Regression nach logit-log-Transformation die mittlere Hemmkonzentration (IC<sub>50</sub>) berechnet.

Die so ermittelte Aktivität einiger erfindungsgemäßer Verbindungen ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

5

10

15

20

25

30

Beispiel	IC <sub>50</sub> [μmol/l]		MAO A
	MAO A	MAO B	MAO A
1	>10	0,007	>1400
4	>10	0,011	> 900
6	>10	0,032	> 300
7	> 0,54	0,0011	490
8	0,39	0,00089	430
9	0,56	0,00087	840
10	>10	0,0037	>2700
12	2,1	0,00059	3500
19	>10	0,0018	>5500
20	0,3	0,0013	230
23	>10	0,013	> 770
26	>10	0,0018	>5600
27	>10	0,0047	>2100
28	>10	0,0028	>3600
33	>10	0,0043	>2400
34	1,5	0,0035	430
35	1,2	0,0042	280
38	>10	0,031	> 320
Deprenyl	2,0	0,0078	256
Ro 19-6327	>10	0,022	> 450

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 10 und 500 mg pro Patient und Tag bei oraler und zwischen etwa 1 und 50 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Konzentration von 1 bis 99 Gew.-%.

45

#### Beispiel 1

#### 3,4-Dimethyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

5,7 g 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin in 25 ml DMF wurden bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,05 g NaH (80 %) in 15 ml DMF zugegeben. Nach 45 min wurde mit 5,05 g 4-Isopropylbenzylchlorid gelöst in 20 ml DMF versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Eiswasser hydrolysiert, der ausgefallene Feststoff abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,3 g (45 %): Fp. 96°C

C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> (322)			
Ber.	78,23 C	6,88 H	14,99 O
Gef.	78,0 C	7,0 H	14,8 O

5

## 10 Beispiel 2

## 7-(4-Bromphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

15 Ein Gemisch aus 5,0 g 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin, 5,4 g 4-Brombenzylchlorid, 5,4 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 100 ml Aceton wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt, eingengt und der Rückstand in H<sub>2</sub>O/Methylenchlorid verteilt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde noch zweimal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen eingengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

20 Ausbeute: 5,9 g (62 %); Fp. 153°C

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> BrO <sub>3</sub> (359)				
Ber.	60,18 C	4,21 H	22,24 Br	13,36 O
Gef.	60,1 C	4,3 H	22,2 Br	13,5 O

25

Analog Beispiel 1 wurden hergestellt:

30

## Beispiel 3

## 7-Benzoyloxy-3,4-dimethylcumarin

35

Ausbeute: 61 %; Fp. 131-135°C (Methanol)

C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub> (280)			
Ber.	77,1 C	5,71 H	17,1 O
Gef.	77,1 C	5,9 H	17,0 O

40

## 45 Beispiel 4

## 3,4-dimethyl-7-(2-naphthyl)-methoxycumarin

50

Ausbeute: 62 %; Fp. 161-164°C (Methanol)

C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (330)			
Ber.	79,50 C	6,06 H	14,44 O
Gef.	79,4 C	5,8 H	14,1 O

55

## Beispiel 5

3,4-Dimethyl-7-(1-naphthyl)-methoxycumarin

5

Ausbeute: 45 %; Fp. 186-189°C (Methanol)

10

C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (330)			
Ber.	79,5 C	6,06 H	14,44 O
Gef.	79,3 C	5,7 H	14,5 O

15

## Beispiel 6

7-(4-t-Butylphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

20

Ausbeute: 47 %; Fp. 112-113°C (Methanol)

25

C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (336)			
Ber.	78,54 C	7,19 H	14,27 O
Gef.	78,4 C	7,5 H	13,9 O

## 30 Beispiel 7

3,4-Dimethyl-7-(2-methylphenyl)-methoxycumarin

35 Ausbeute: 81 %; Fp. 145°C (Methanol)

40

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (294)			
Ber.	77,53 C	6,16 H	16,31 O
Gef.	77,6 C	6,3 H	16,3 O

## 45 Beispiel 8

3,4-Dimethyl-7-(3-methylphenyl)-methoxycumarin

50 Ausbeute: 85 %; Fp. 114°C (Methanol)

55

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (294)			
Ber.	77,53 C	6,16 H	16,31 O
Gef.	77,8 C	6,1 H	16,1 O

## Beispiel 9

## 3,4-Dimethyl-7-(4-methylphenyl)-methoxycumarin

Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 60°C und über Nacht bei RT gerührt. Ansatz und Aufarbeitung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben.  
Ausbeute: 76 %, Fp.: 123 °C (Methanol)

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (294)			
Ber.	77,53 C	6,16 H	16,31 O
Gef.	77,6 C	6,3 H	16,2 O

## Beispiel 10

## 3,4-Dimethyl-7-(2,5-dimethylphenyl)-methoxycumarin

Die Reaktionsdurchführung erfolgte wie unter Beispiel 9 beschrieben.  
Ausbeute: 82 %, Fp. 173-175°C (Essigsäureethylester)

C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (308)			
Ber.	77,90 C	6,54 H	15,56 O
Gef.	77,7 C	6,6 H	15,2 O

## Beispiel 11

## 3,4-Dimethyl-7-(2,4,6-trimethylphenyl)-methoxycumarin

Die Reaktionsmischung wurde 3 h bei 60°C und über Nacht bei RT gerührt. Ansatz und Aufarbeitung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben.  
Ausbeute: 50 %, Fp. 175-181°C (Essigsäureethylester)

C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> (322)			
Ber.	78,23 C	6,88 H	14,89 O
Gef.	78,1 C	6,9 H	14,7 O

## Beispiel 12

## 7-(4-Methoxyphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Die Reaktionsdurchführung erfolgte wie unter Beispiel 9 beschrieben.  
Ausbeute: 66 %; Fp. 130-132°C (Essigsäureethylester)

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> (310)			
Ber.	73,53 C	5,85 H	20,62 O
Gef.	73,3 C	5,9 H	20,3 O

5

## 10 Beispiel 13

## 3,4-Dimethyl-7-(4-nitrophenyl)-methoycumarin

15      Ansatz und Durchführung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der nach der Hydrolyse ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, nacheinander mit je 500 ml Heptan und Aceton ausgekocht und der Rückstand im Vakuum getrocknet.  
 Ausbeute: 25 % Fp. 298-299°C

20

C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub> (335)				
Ber.	66,46 C	4,65 H	4,51 N	24,59 O
Gef.	66,2 C	4,6 H	4,5 N	24,4 O

25

## Beispiel 14

30

## 7-(4-Fluorphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 44 %; Fp. 142°C (Essigsäureethylester)

35

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> FO <sub>3</sub> (298)				
Ber.	72,47 C	5,07 H	6,37 F	16,09 O
Gef.	72,3 C	5,2 H	6,5 F	16,0 O

40

## Beispiel 15

45

## 7-(4-Chlorphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 30 %; Fp. 148°C (Essigsäureethylester)

50

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>3</sub> (315)				
Ber.	68,69 C	4,8 H	11,26 Cl	15,25 O
Gef.	68,2 C	4,9 H	11,2 Cl	15,5 O

55

## Beispiel 16



7-(4-Cyanophenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 67 %; Fp. 175-176°C (Methanol)

5

C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (305)				
Ber.	74,75 C	4,96 H	4,58 N	15,7 O
Gef.	74,3 C	4,9 H	4,4 N	16,2 O

10

Beispiel 17

15

7-(3-Chlorphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 74 %; Fp. 141 °C (Essigsäureethylester)

20

C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> ClO <sub>3</sub> (315)				
Ber.	68,69 C	4,8 H	11,26 Cl	15,25 O
Gef.	68,5 C	4,9 H	11,1 Cl	15,2 O

25

Beispiel 18

30

7-(3-Cyanophenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 48 %; Fp. 178-183°C (Methanol)

35

C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (305)				
Ber.	74,75 C	4,96 H	4,58 N	15,7 O
Gef.	74,5 C	5,1 H	4,7 N	15,5 O

40

Beispiel 19

45

7-(4-Trifluormethylphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute 62 %; Fp. 157-160°C (Methanol)

50

C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> O (348)				
Ber.	65,52 C	4,34 H	16,36 F	13,78 O
Gef.	65,5 C	4,4 H	16,8 F	13,3 O

55

Beispiel 20

7-(3-Trifluormethylphenyl)-methoxy-3,4-dimethylcumarin

Ausbeute: 56 %; Fp. 136-138°C (Methanol)

5

C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> O (348)				
Ber.	65,52 C	4,34 H	16,36 F	13,78 O
Gef.	65,4 C	4,4 H	16,9 F	13,3 O

10

Beispiel 21

15

3,4-Dimethyl-7-(2-phenyl)-ethoxycumarin

Ansatz und Durchführung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben. Der nach Hydrolyse und Abdekantieren des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, mit 2N NaOH-Lösung und mit Wasser gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Feststoff wurde aus wenig Methanol umkristallisiert.

20

Ausbeute: 20 %; Fp. 116°C

25

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (294)			
Ber.	77,53 C	6,16 H	16,31 O
Gef.	77,4 C	6,3 H	16,6 O

30

Beispiel 22

35 3,4-Dimethyl-7-[1-(4-isopropylphenyl)]-ethoxycumarin

Ansatz und Durchführung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben. Nach der Hydrolyse wurde mit Methyl-t-butylether extrahiert, die organische Phase mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und der nach dem Einengen verbleibende Feststoff aus Methanol umkristallisiert.

40

Ausbeute: 20 %; Fp. 152-153°C

Beispiel 23

45

6-Ethyl-3,4-dimethyl-7-(2-phenyl)-ethoxycumarin

Ausbeute: 35 %; Fp. 123°C (Methanol)

50

C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub> (322)			
Ber.	78,23 C	6,88 H	14,99 O
Gef.	78,5 C	7,2 H	14,4 O

55

Beispiel 24

## 3,4,8-Trimethyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Ausbeute: 49 %, Fp. 172 °C (Methanol)

5

C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (336)			
Ber.	78,54 C	7,19 H	14,27 O
Gef.	78,4 C	7,4 H	14,2 O

10

## Beispiel 25

15

6-Ethyl-3,4-dimethyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin Ausbeute: 65 %; Fp. 129°C (Methanol)

20

C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub> (350)			
Ber.	78,85 C	7,42 H	13,71 O
Gef.	78,6 C	7,6 H	13,6 O

25

## Beispiel 26

## 7-(4-Isopropylphenyl)-methoxycumarin

30

Ausbeute: 46 %; Fp. 127°C (Methanol)

35

C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> (294)			
Ber.	77,53 C	6,16 H	16,31 O
Gef.	77,3 C	6,2 H	16,3 O

40

## Beispiel 27

## 4-methyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

45

Ausbeute: 46 %; Fp. 156°C (Methanol)

50

C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (308)			
Ber.	77,90 C	6,54 H	15,56 O
Gef.	77,9 C	6,7 H	15,6 O

55

## Beispiel 28

## 3-methyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Ausbeute: 42 %; Fp. 129°C (Methanol)

5

C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (308)			
Ber.	77,90 C	6,54 H	15,56 O
Gef.	77,4 C	6,6 H	15,4 O

10

Beispiel 29

3-Ethyl-4-methyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

15

Ausbeute: 64 %; Fp. 115°C (Methanol)

20

C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (336)			
Ber.	78,54 C	7,19 H	14,27 O
Gef.	78,6 C	7,3 H	14,3 O

25

Beispiel 30

4-Ethyl-3-methyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

30

Ausbeute: %; Fp. 83 °C (Methanol)

Beispiel 31

35

3,4-Tetramethylen-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Ausbeute: 39 %; Fp. 129°C (Methanol)

40

C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> (348)			
Ber.	79,28 C	6,94 H	13,77 O
Gef.	79,5 C	7,0 H	13,7 O

45

Beispiel 32

50

4-Phenyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Ansatz und Durchführung erfolgten wie unter Beispiel 1 beschrieben. Nach der Hydrolyse wurde mit Methyl-t-butylether extrahiert und die organische Phase getrocknet und eingeeengt.  
Ausbeute: 48 %; Fp. 85,5 °C (Methanol)

55

Beispiel 33

## 3-Chlor-4-methyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Ausbeute: 16 %; Fp. 124°C (Methanol)

5

C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>3</sub> (343)			
Ber.	70,07 C	5,54 H	14,01 O
Gef.	70,5 C	5,8 H	13,7 O

10

## Beispiel 34

15

## 7-(3-Phenyl)-propoxycumarin

Die Herstellung erfolgte wie unter Beispiel 21 beschrieben.  
 Ausbeute: 43 %, Fp. 124-126 °C (Methanol)

20

## Beispiel 35

25

## 3,4-Dimethyl-7-(3-phenyl)-propoxycumarin

Die Durchführung erfolgte wie unter Beispiel 21 beschrieben.  
 Ausbeute: 51 %; Fp. 104 °C (Methanol)

30

C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> (308)			
Ber.	77,90 C	6,54 H	15,56 O
Gef.	77,8 C	6,6 H	15,4 O

35

## Beispiel 36

40

## 7-(5-phenyl)-pentoxycumarin

Die Durchführung erfolgte wie unter Beispiel 21 beschrieben.  
 Ausbeute: 37 %; Fp. 103 °C (Methanol).

45

## Beispiel 37

50

## 3,4-Dimethyl-7-(5-phenyl)-pentoxycumarin

Die Durchführung erfolgte wie unter Beispiel 21 beschrieben.  
 Ausbeute: 32 %; Fp. 101 °C (Methanol)

55

## Beispiel 38

## 6-Chlor-3,4-dimethyl-7-(4-isopropylphenyl)-methoxycumarin

Durchführung und Aufarbeitung erfolgten analog Beispiel 2.  
Ausbeute: 47 %; Fp. 168 °C (Essigsäureethylester)

C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> ClO <sub>3</sub> (357)				
Ber.	70,68 C	5,93 H	9,94 Cl	13,45 O
Gef.	70,3 C	6,0 H	9,8 Cl	13,5 O

## Beispiele für galenische Applikationsformen:

A) Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg Substanz des Beispiels 1

120 mg Maisstärke

13,5 mg Gelatine

45 mg Milchzucker

2,25 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)

6,75 mg Kartoffelstärke (als 6%ger Kleister)

B) 20 mg Substanz des Beispiels 3

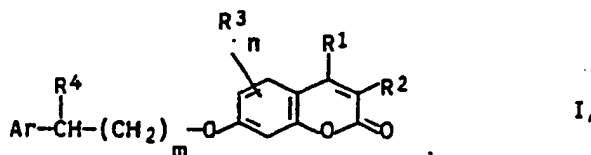
60 mg Kernmasse

60 mg Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinypyrrolidon-Vinylacetat-Misch-polymerisat 60 : 40, vgl. Pharm.Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

## Ansprüche

## 1. Arylalkoxycumarine der allgemeinen Formel I



in der R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Halogen oder beide gemeinsam eine Alkylenbrücke mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellen und

R<sup>3</sup> Niederalkyl oder Halogen;

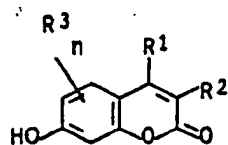
n eine ganze Zahl von 0 bis 3;

m eine ganze Zahl von 0 bis 4;

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder Niederalkyl;

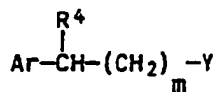
Ar einen ein- bis dreifach durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl- oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy oder einfach durch Nitro, Cyano oder Trifluormethyl substituierten Phenyl- oder einen Naphthylrest bedeuten, mit der Maßgabe, daß m nicht gleich 0 ist, wenn Ar einen unsubstituierten Phenylrest darstellt.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein Hydroxycumarin der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III



III,

wobei R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, Ar, n und m die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und Y ein nukleofuge Abgangsgruppe darstellt, in an sich bekannter Weise miteinander umgesetzt und das Reaktionsprodukt der Formel I nach üblichen Methoden isoliert.

3. Orales therapeutisches Mittel, das als Wirkstoff pro Dosis 10 bis 500 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 neben üblichen galenischen Hilfsmitteln enthält.

4. Parenterales therapeutisches Mittel, das als Wirkstoff pro Dosis 1 bis 50 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 neben üblichen galenischen Hilfsmitteln enthält.

5. Mittel zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, das als Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 neben üblichen galenischen Hilfsmitteln enthält.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 89118359.2

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89118359.2
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.) <b>X5</b>
A	<u>DE - A1 - 2 805 485</u> (BEECHAM GROUP LTD.) * Ansprüche 1,2,17,34; Beispiel 17 * --	1-5	C 07 D 311/16 A 61 K 31/37
A	<u>US - A - 4 200 577</u> (BUCKLE et al.) * Ansprüche 1,30,62 * --	1-5	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 100, Nr. 13, 26. März 1984, Columbus, Ohio, USA MATSUSHITA ELECTRIC INDU- STRIAL CO. "Coumarinyl ester derivatives" Seite 635, Spalte 1, Zusammenfassung-Nr. 103 179c & Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 58 154 570 (83 154 570) --	1-5	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 100, Nr. 11, 12. März 1984, Columbus, Ohio, USA DELALANDE S.A. "Phenyl amino- alkyl ethers and their therapeutic use" Seite 516, Spalte 2, Zu- sammenfassung-Nr. 85 390h & BE 895 464 ----	1-5	<b>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.) <b>X5</b></b>  C 07 D 311/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort <b>WIEN</b>		Abschlußdatum der Recherche <b>29-11-1989</b>	Prüfer <b>BRUS</b>
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze  E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument  & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, überein- stimmendes Dokument			

EPA Form 1503 03 B2